

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Luracin 6 mg/0,4 mg compresse a rilascio modificato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene uno strato di 6 mg di solifenacina succinato, equivalenti a 4,5 mg di solifenacina e uno strato di 0,4 mg di tamsulosina cloridrato, equivalenti a 0,37 mg di tamsulosina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio modificato.

Ogni compressa è rossa, rivestita con film, rotonda, con diametro di 9 mm, biconvessa, con inciso "6 04" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dei sintomi da riempimento (urgenza, aumentata frequenza della minzione) da moderati a gravi e sintomi di svuotamento associati a iperplasia prostatica benigna (IPB) negli uomini che non rispondono adeguatamente al trattamento in monoterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Uomini adulti, inclusi gli anziani

Una compressa di Luracin (6 mg/0,4 mg) da assumere una volta al giorno per via orale con o senza cibo. La dose massima giornaliera è una compressa di Luracin (6 mg/0,4 mg).

La compressa deve essere deglutita intera, senza morderla o masticarla. La compressa non deve essere frantumata.

Pazienti con compromissione renale

L'effetto della compromissione renale sulla farmacocinetica di Luracin non è stato studiato. Tuttavia, l'effetto sulla farmacocinetica dei singoli principi attivi è ben noto (vedere paragrafo 5.2).

Solifenacina succinato/tamsulosina cloridrato può essere usato in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina >30 ml/min). I pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina ≤ 30 ml/min) devono essere trattati con cautela e la dose giornaliera massima in questi pazienti è una compressa di Luracin (6 mg/0,4 mg) (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con compromissione epatica

L'effetto della compromissione epatica sulla farmacocinetica di solifenacina succinato/tamsulosina cloridrato non è stato studiato. Tuttavia, l'effetto sulla farmacocinetica dei singoli principi attivi è ben noto (vedere paragrafo 5.2). Solifenacina succinato/tamsulosina cloridrato può essere utilizzato nei pazienti con lieve compromissione epatica (Child-Pugh con valori ≤ 7). I pazienti con compromissione epatica moderata (valori di Child-Pugh da 7 a 9) devono essere trattati con cautela e la dose giornaliera massima in questi pazienti è una compressa di Luracin (6 mg/0,4 mg). Nei pazienti con compromissione epatica grave (Child-Pugh con valori > 9), l'uso di solifenacina succinato/tamsulosina cloridrato è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Inibitori moderati e potenti del citocromo P450 3A4

Documento reso disponibile da AIFA il 02/06/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

La dose massima giornaliera di Luracin deve essere limitata a una compressa (6 mg/0,4 mg). Solifenacina succinato/tamsulosina cloridrato deve essere usato con cautela in pazienti trattati contemporaneamente con inibitori moderati o forti del citocromo CYP3A4, ad es. verapamil, ketoconazolo, ritonavir, nelfinavir, itraconazolo (vedere paragrafo 4.5).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di solifenacina succinato/tamsulosina cloridrato nei bambini e negli adolescenti.

4.3 Controindicazioni

- Pazienti con ipersensibilità al(ai) principio(i) attivo(i) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1,
- Pazienti in emodialisi (vedere paragrafo 5.2),
- Pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafo 5.2),
- Pazienti con compromissione renale grave in trattamento concomitante con un inibitore forte del citocromo P450 (CYP) 3A4, ad es. ketoconazolo (vedere paragrafo 4.5),
- Pazienti con compromissione epatica moderata in trattamento concomitante con un inibitore forte del CYP3A4, ad es. ketoconazolo (vedere paragrafo 4.5),
- Pazienti con gravi disturbi gastrointestinali (incluso megacolon tossico), con miastenia grave o glaucoma ad angolo stretto e pazienti a rischio per tali condizioni,
- Pazienti con precedenti episodi di ipotensione ortostatica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Solifenacina succinato/tamsulosina cloridrato deve essere usato con cautela nei pazienti con:

- compromissione renale grave,
- rischio di ritenzione urinaria,
- disturbi ostruttivi gastrointestinali,
- rischio di ridotta motilità gastrointestinale,
- ernia iatale/reflusso gastroesofageo e/o nel soggetto che assume correntemente medicinali (come i bifosfonati) che possono causare o aggravare l'esofagite,
- neuropatia su base autonoma.

Il paziente deve essere valutato per escludere la presenza di altre condizioni, che possano causare gli stessi sintomi dell'iperplasia prostatica benigna.

Altre cause di minzione frequente (scompenso cardiaco o malattia renale) devono essere accertate prima di iniziare il trattamento con solifenacina succinato/tamsulosina cloridrato. In presenza di infezione delle vie urinarie, deve essere iniziata una appropriata terapia antibatterica.

Prolungamento dell'intervallo QT e Torsione di punta sono stati osservati in pazienti con fattori di rischio, quali una preesistente sindrome del QT lungo e ipokaliemia, che sono trattati con solifenacina succinato.

In alcuni pazienti in terapia con solifenacina succinato e tamsulosina è stato segnalato angioedema con ostruzione delle vie respiratorie. Se l'angioedema si manifesta, la terapia con solifenacina succinato/tamsulosina cloridrato deve essere interrotta e non più reintrodotta. Devono essere adottate appropriate terapie e/o misure.

In alcuni pazienti trattati con solifenacina succinato sono stati segnalati casi di reazione anafilattica. In pazienti che sviluppano reazioni anafilattiche solifenacina succinato/tamsulosina cloridrato deve essere interrotto e devono essere adottate appropriate terapie e/o misure.

Come con altri antagonisti dei recettori α_1 - adrenergici, durante il trattamento con tamsulosina, si può avere in casi particolari una riduzione della pressione del sangue che, raramente, può dar luogo a sincope. I pazienti che iniziano il trattamento con solifenacina succinato/tamsulosina cloridrato devono essere cautelativamente avvisati di sedersi o sdraiarsi ai primi segni di ipotensione ortostatica (capogiri, debolezza) fino alla scomparsa dei sintomi.

Durante l'intervento chirurgico di cataratta e glaucoma, in alcuni pazienti in corso di trattamento o precedentemente trattati con tamsulosina cloridrato è stata osservata la "Sindrome intraoperatoria dell'iride a bandiera" (IFIS, "intraoperative, floppy eye syndrome", una variante della sindrome della pupilla piccola). L'IFIS può aumentare il rischio di complicazioni oculari durante e dopo l'intervento chirurgico. Perciò, l'inizio del trattamento con solifenacina succinato/tamsulosina cloridrato non è raccomandato in pazienti per i quali è stato programmato un intervento chirurgico di cataratta o glaucoma. L'interruzione del trattamento con solifenacina succinato/tamsulosina cloridrato 1-2 settimane prima dell'intervento chirurgico di cataratta o glaucoma è considerato utile dal punto di vista empirico, tuttavia il beneficio della sospensione del trattamento non è stato ancora stabilito.

Durante la valutazione pre-operatoria, l'oftalmologo ed il team chirurgico devono prendere in considerazione se il paziente in attesa dell'intervento chirurgico di cataratta o glaucoma è in trattamento o è stato trattato con solifenacina succinato/tamsulosina cloridrato in modo da assicurare che le appropriate misure possano essere adottate per gestire l'IFIS durante l'intervento.

Solifenacina succinato/tamsulosina cloridrato deve essere usato con cautela in associazione a inibitori forti e moderati del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5) e non deve essere somministrato in associazione a inibitori forti del CYP3A4, ad es. ketoconazolo, in pazienti con un fenotipo CYP2D6 caratterizzato da lenta metabolizzazione o che stanno assumendo inibitori forti del CYP2D6, ad es. paroxetina.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il trattamento concomitante con altri medicinali con proprietà anticolinergiche può dare origine a effetti terapeutici ed effetti indesiderati più pronunciati. Occorre attendere circa una settimana dopo l'interruzione del trattamento con solifenacina succinato/tamsulosina cloridrato prima di cominciare qualsiasi terapia anticolinergica. L'effetto terapeutico della solifenacina può essere ridotto dalla somministrazione concomitante di agonisti dei recettori colinergici.

Interazione con inibitori di CYP3A4 e CYP2D6

La somministrazione concomitante di solifenacina con ketoconazolo (un inibitore forte del CYP3A4) (200 mg/die) ha determinato un aumento di 1,4- e 2,0-volte della C_{max} e dell'area sotto la curva (AUC) di solifenacina, mentre una dose di ketoconazolo pari a 400 mg/die ha determinato un aumento pari a 1,5- e 2,8-volte della C_{max} e dell'AUC di solifenacina.

La somministrazione concomitante di tamsulosina con ketoconazolo ad una dose di 400 mg/die ha determinato un aumento pari a 2,2- e 2,8-volte rispettivamente della C_{max} e dell'AUC di tamsulosina.

Poiché l'uso concomitante di potenti inibitori del CYP3A4, come ketoconazolo, ritonavir, nelfinavir e itraconazolo, può portare ad un'augmentata esposizione sia a solifenacina sia a tamsulosina, solifenacina succinato/tamsulosina cloridrato deve essere utilizzato con cautela in combinazione con inibitori forti del CYP3A4.

Solifenacina succinato/tamsulosina cloridrato non deve essere somministrato in associazione a inibitori forti del CYP3A4 in pazienti con un fenotipo CYP2D6 caratterizzato da lenta metabolizzazione o che stanno già assumendo forti inibitori del CYP2D6.

La somministrazione concomitante di solifenacina succinato/tamsulosina cloridrato con verapamil (un inibitore moderato del CYP3A4) ha portato ad un incremento di circa 2,2 volte della C_{max} e dell'AUC della tamsulosina e di circa 1,6 volte della C_{max} e dell'AUC della solifenacina. solifenacina succinato/tamsulosina cloridrato deve essere utilizzato con cautela in combinazione con inibitori moderati del CYP3A4.

La somministrazione concomitante di tamsulosina con inibitori deboli del CYP3A4, come cimetidina (400 mg ogni 6 ore), determina un aumento di 1,44-volte dell'AUC di tamsulosina, mentre non viene modificata significativamente la C_{max} . Solifenacina succinato/tamsulosina cloridrato può essere utilizzato con i deboli inibitori del CYP3A4.

La somministrazione concomitante di tamsulosina con un forte inibitore del CYP2D6 come paroxetina (20 mg/die) ha portato a un incremento della C_{max} e della AUC di tamsulosina di 1,3 e 1,6-volte, rispettivamente. Solifenacina succinato/tamsulosina cloridrato può essere utilizzato con gli inibitori del CYP2D6.

Gli effetti dell'induzione enzimatica sulla farmacocinetica della solifenacina e tamsulosina non sono stati studiati. Poiché solifenacina e tamsulosina sono metabolizzati dal CYP3A4, sono possibili interazioni farmacocinetiche con altri induttori del CYP3A4 (ad es. rifampicina), che possono determinare diminuzione della concentrazione plasmatica di solifenacina e tamsulosina.

Altre interazioni

I seguenti dati riflettono le informazioni disponibili sui singoli principi attivi.

Solifenacina

- La solifenacina può ridurre l'effetto dei medicinali stimolatori della motilità dell'apparato gastrointestinale, quali la metoclopramide e la cisapride.
- Studi *in vitro* con solifenacina hanno dimostrato che alle concentrazioni terapeutiche la solifenacina non inibisce gli isoenzimi CYP1A1/2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4. Pertanto, non si ritiene che la solifenacina possa interagire con i farmaci metabolizzati dai suddetti enzimi CYP.
- L'assunzione di solifenacina non ha determinato un'alterazione della farmacocinetica degli isomeri *R*-warfarin o *S*-warfarin né del loro effetto sul tempo di protrombina.
- L'assunzione di solifenacina non ha evidenziato effetti sulla farmacocinetica della digossina.

Tamsulosina

- L'uso concomitante di altri antagonisti dei recettori α_1 -adrenergici può determinare effetti ipotensivi.
- *In vitro* diazepam, propranololo, triclormetiazide, clormadinone, amitriptilina, diclofenac, glibenclamide, simvastatina o warfarin non determinano cambiamenti della frazione libera di tamsulosina nel plasma umano. Tamsulosina non modifica la frazione libera di diazepam, propranololo, triclormetiazide e clormadinone. Tuttavia diclofenac e warfarin possono determinare l'aumento della velocità di eliminazione di tamsulosina.
- L'uso concomitante di furosemide determina un abbassamento dei livelli di tamsulosina nel plasma, tuttavia i livelli plasmatici rimangono nell'intervallo terapeutico, quindi l'uso concomitante è accettabile.
- Studi *in vitro* con tamsulosina hanno dimostrato che, alle concentrazioni terapeutiche, tamsulosina non inibisce gli isoenzimi CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4. Pertanto, non si ritiene che la tamsulosina possa interagire con i farmaci metabolizzati dai suddetti enzimi CYP.
- Non sono state osservate interazioni quando tamsulosina è stata assunta in concomitanza con atenololo, enalapril, o teofillina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

L'effetto di solifenacina succinato/tamsulosina cloridrato sulla fertilità non è stato stabilito. Studi sugli animali con solifenacina o tamsulosina non indicano effetti nocivi sulla fertilità e sullo sviluppo iniziale embrionale (vedere paragrafo 5.3).

In studi clinici a breve e lungo termine con tamsulosina sono stati osservati disturbi dell'eiaculazione. Casi di disturbi dell'eiaculazione, eiaculazione retrograda e incapacità di eiaculazione sono stati riportati in studi di fase post-autorizzativa.

Gravidanza ed allattamento

L'uso di solifenacina succinato/tamsulosina cloridrato non è indicato nelle donne.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sull'effetto di solifenacina succinato/tamsulosina cloridrato sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Comunque, il paziente deve essere a conoscenza della eventualità che possano insorgere vertigine, annebbiamento della vista, affaticamento e, raramente, sonnolenza che possono influenzare negativamente la capacità di guidare o di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Documento reso disponibile da AIFA il 02/06/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Solifenacina succinato/tamsulosina cloridrato può produrre effetti indesiderati anticolinergici in forma generalmente lieve o moderata. La reazione avversa segnalata più frequentemente durante lo studio clinico effettuato per lo sviluppo di solifenacina succinato 6 mg/tamsulosina cloridrato 0,4 mg è stata la secchezza della bocca (9,5%), seguita da costipazione (3,2%) e dispepsia (incluso dolore addominale; 2,4%). Altri effetti indesiderati comuni sono capogiro (inclusa vertigine; 1,4%), annebbiamento della vista (1,2%), affaticamento (1,2%), e disordini dell'eiaculazione (inclusa eiaculazione retrograda; 1,5%). La reazione avversa più grave osservata con il trattamento di solifenacina succinato/tamsulosina cloridrato durante gli studi clinici è stata la ritenzione urinaria acuta (0,3% non comune).

Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella sottostante la colonna 'Frequenza solifenacina succinato/tamsulosina cloridrato' riporta gli eventi avversi che sono stati osservati durante lo studio clinico in doppio-cieco effettuato per la registrazione di solifenacina succinato/tamsulosina cloridrato (basati sui report degli effetti indesiderati correlati con il trattamento, che sono stati segnalati da almeno due pazienti e si sono verificati con una frequenza superiore rispetto al placebo nello studio in doppio cieco).

Le colonne 'frequenza solifenacina' e 'frequenza tamsulosina' riportano le reazioni avverse (ADR) già segnalate per ogni singolo principio attivo che potrebbero verificarsi anche assumendo solifenacina succinato/tamsulosina cloridrato (alcune di queste non si sono state osservate durante il programma di sviluppo clinico di solifenacina succinato/tamsulosina cloridrato).

La frequenza delle reazioni avverse è definita secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune (≥ 1.000 , $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto rara ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi ed organi (SOC)/Termine Preferito (PT)		Frequenza ADR osservate durante lo sviluppo di solifenacina succinato/tamsulosina cloridrato		Frequenza ADR osservate per ogni singolo principio attivo	
				Solifenacina 5 mg e 10 mg [#]	Tamsulosina 0,4 mg [#]
Infezioni e infestazioni					
Infezione delle vie urinarie				Non comune	
Cistite				Non comune	
Disturbi del sistema immunitario					
Reazione anafilattica				Non nota*	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione					
Diminuzione dell'appetito				Non nota*	
Ipercaliemia				Non nota*	
Disturbi psichiatrici					
Allucinazioni				Molto rara*	
Stato confusionale				Molto rara*	
Delirio				Non nota*	
Patologie del sistema nervoso					
Capogiro		Comune		Rara*	Comune
Sonnolenza				Non comune	
Disgeusia				Non comune	
Cefalea				Rara*	Non comune
Sincope					Rara
Patologie dell'occhio					
Visione annebbiata		Comune		Comune	Non nota*
Sindrome intraoperatoria dell'iride a Bandiera (IFIS)					Non nota**
Secchezza oculare				Non comune	
Glaucoma				Non nota*	
Compromissione della vista					Non nota*
Patologie cardiache					
Palpitazioni				Non nota*	Non comune
Torsioni di punta			Non nota*		
Prolungamento dell'intervallo QT (ECG)			Non nota*		
Fibrillazione atriale			Non nota*	Non nota*	
Aritmia				Non nota*	
Tachicardia			Non nota*	Non nota*	
Patologie vascolari					
Ipotensione ortostatica				Non comune	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche					
Rinite				Non comune	
Secchezza nasale			Non comune		
Dispnea				Non nota*	
Disfonia			Non nota*		
Epistassi				Non nota*	
Patologie gastrointestinali					
Secchezza della bocca		Comune	Molto comune		
Dispepsia		Comune	Comune		
Stipsi		Comune	Comune	Non comune	
Nausea			Comune	Non comune	
Dolore addominale			Comune		
Reflusso gastroesofageo			Non comune		
Diarrea				Non comune	

Secchezza Documento reso disponibile da AIFA il 02/06/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Vomito

Affaticamento	Comune	Non comune	
Edema periferico		Non comune	
Astenia			Non comune

#: le reazioni avverse di solifenacina e tamsulosina segnalate in questa tabella sono le reazioni avverse elencate nei rispettivi Riassunti delle Caratteristiche dei Prodotti.

*: osservati dopo la commercializzazione. Essendo eventi avversi segnalati spontaneamente dopo la commercializzazione in tutto il mondo, la frequenza di questi eventi ed il ruolo della solifenacina e della tamsulosina e il loro effettivo nesso di causalità non possono essere determinati in modo attendibile.

** : osservata dopo commercializzazione: riportata durante interventi chirurgici di cataratta e glaucoma.

***: vedere paragrafo 4.4.

Sicurezza a lungo-termine di solifenacina succinato/tamsulosina cloridrato

Il profilo degli effetti indesiderati osservato per il trattamento protratto fino ad 1 anno è stato simile a quello osservato nello studio di durata di 12 settimane. Il prodotto è ben tollerato e non ci sono specifiche reazioni avverse associate con l'uso a lungo termine.

Descrizioni di reazioni avverse selezionate

Per la ritenzione urinaria vedere paragrafo 4.4.

Pazienti anziani

L'indicazione terapeutica di solifenacina succinato/tamsulosina cloridrato, sintomi da riempimento da moderati a gravi (urgenza, aumentata frequenza della minzione) e sintomi di svuotamento associati a iperplasia prostatica benigna (IPB), è una patologia che colpisce gli uomini anziani. Lo sviluppo clinico di solifenacina succinato/tamsulosina cloridrato ha coinvolto pazienti dai 45 ai 91 anni, con un'età media di 65 anni. Le reazioni avverse manifestatesi negli anziani sono state simili a quelle che si sono presentate nella popolazione più giovane.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Il sovradosaggio dell'associazione di solifenacina e tamsulosina può potenzialmente portare ad effetti anticolinergici gravi con ipotensione acuta. La più alta dose assunta accidentalmente durante uno studio clinico è stata di 126 mg di solifenacina succinato e di 5,6 mg di tamsulosina cloridrato. Questo dosaggio è stato ben tollerato, con secchezza della bocca per 16 giorni come l'unico evento avverso segnalato.

Trattamento

In caso di sovradosaggio con solifenacina e tamsulosina, il paziente deve essere trattato con carbone attivo. La lavanda gastrica è utile se eseguita entro un'ora, evitando tuttavia di indurre il vomito.

Come per gli altri anticolinergici, i sintomi da sovradosaggio dovuti alla solifenacina, possono essere trattati come di seguito:

- Effetti anticolinergici centrali gravi quali allucinazioni o marcata eccitazione: trattare con fisostigmina o carbacolo.
- Convulsioni o marcata eccitazione: trattare con benzodiazepine.
- Insufficienza respiratoria: trattare con respirazione artificiale.
- Tachicardia: trattare sintomaticamente se necessario. I beta-bloccanti devono essere usati con cautela, dal momento che il concomitante sovradosaggio di tamsulosina potrebbe provocare grave ipotensione.
- Ritenzione urinaria: trattare con cateterizzazione.

Come per altri antimuscarinici, in caso di sovradosaggio, occorre valutare attentamente i pazienti a rischio noto di un prolungamento dell'intervallo QT (ad es. ipocaliemia, bradicardia e contemporanea somministrazione di farmaci noti per prolungare l'intervallo QT) e con notevoli disturbi cardiaci preesistenti (ad es. ischemia del miocardio, aritmia, insufficienza cardiaca congestizia).

L'ipotensione grave, che può verificarsi dopo sovradosaggio della componente tamsulosina, deve essere trattata sintomaticamente. L'emodialisi è di scarsa utilità poiché tamsulosina si lega altamente alle proteine plasmatiche.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dei recettori α -adrenergici. Codice ATC: G04CA53

Meccanismo d'azione

Solifenacina succinato/tamsulosina cloridrato è una compressa a dose fissa contenente due principi attivi, solifenacina e tamsulosina. Questi farmaci hanno un meccanismo d'azione indipendente e complementare nel trattamento dei sintomi delle basse vie urinarie (LUTS) associati a ipertrofia prostatica benigna, con sintomi di riempimento.

Solifenacina è un antagonista competitivo e specifico dei recettori muscarinici e non ha affinità rilevante per gli altri recettori e canali ionici testati. Solifenacina ha la più alta affinità per i recettori muscarinici M_3 , seguiti dai recettori M_1 e M_2 .

Tamsulosina è un antagonista dei recettori α_1 -adrenergici (AR). Si lega selettivamente e in maniera competitiva ai recettori α_1 -adrenergici postsinaptici, in particolare al sottotipo α_{1A} e α_{1D} ed è un potente antagonista sui tessuti delle basse vie urinarie.

Effetti farmacodinamici

Luracin compresse contiene due principi attivi con effetti indipendenti e complementari su LUTS associati a IPB, con sintomi da riempimento:

- Solifenacina migliora i problemi di riempimento correlati con il rilascio non neuronale di acetilcolina che attiva i recettori M_3 nella vescica. L'acetilcolina, rilasciata per via non neuronale, attiva i sensori uroteliali e si manifesta urgenza e frequenza urinaria.
- Tamsulosina migliora i sintomi da svuotamento (aumenta la velocità del flusso urinario massimo), alleviando l'ostruzione rilassando la muscolatura liscia della prostata, del collo della vescica e dell'uretra. Inoltre migliora i sintomi da riempimento.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia è stata dimostrata in uno studio clinico pilota di fase 3 in pazienti con LUTS associate a IPB con sintomi da svuotamento (ostruttivo) ed almeno i seguenti livelli di sintomi da riempimento (irritativo): ≥ 8 minzioni/24 ore e ≥ 2 episodi di urgenza/24 ore.

Solifenacina succinato/tamsulosina cloridrato ha mostrato miglioramenti statisticamente significativi dall'inizio alla fine dello studio in confronto con il placebo nei due endpoints primari, total International Prostate Symptom Score (IPSS) e Total Urgency and Frequency Score e sugli endpoints secondari urgenza, frequenza della minzione, volume di svuotamento medio per minzione, nicturia, IPSS voiding sub-score, IPSS storage sub-score, IPSS quality of life (QoL), Questionario della Vescica Iperattiva (OAB-q) Bother score and OAB-q Health Related Quality of Life (HRQoL) score, compresi tutti i sotto-punteggi (adattamento, preoccupazione, sonno e sociale).

Solifenacina succinato/tamsulosina cloridrato ha mostrato un miglioramento superiore rispetto a tamsulosina OCAS sul punteggio di Urgenza e Frequenza Totale, come sulla frequenza della minzione, sul volume medio di svuotamento per minzione e sull'IPSS storage sub-score. Questo era accompagnato da un miglioramento significativo nel punteggio totale di IPSS QoL e OAB-Q HRQoL compresi tutti i sotto-punteggi. Inoltre,

solifenacina succinato/tamsulosina cloridrato si è dimostrato non inferiore a tamsulosina OCAS per l'IPSS totale ($p < 0.001$), come atteso.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Solifenacina succinato/tamsulosina cloridrato

Le informazioni sottostanti riportano i dati farmacocinetici dopo somministrazione multipla di solifenacina succinato/tamsulosina cloridrato.

Uno studio di biodisponibilità relativa a dosi multiple ha dimostrato che la somministrazione di solifenacina succinato/tamsulosina cloridrato porta a esposizione paragonabile a quella data dalla co-somministrazione di compresse distinte dello stesso dosaggio di solifenacina e tamsulosina OCAS.

Assorbimento

Dopo somministrazioni multiple di solifenacina succinato/tamsulosina cloridrato, il t_{max} di solifenacina varia fra 4,27 ore e 4,76 ore in studi differenti; il t_{max} di tamsulosina varia fra 3,47 ore e 5,65 ore. I corrispondenti valori di C_{max} di solifenacina variano fra 26,5 ng/ml e 32,0 ng/ml, mentre la C_{max} di tamsulosina varia fra 6,56 ng/ml e 13,3 ng/ml. L'AUC di solifenacina varia fra 528 ng.h/ml e 601 ng.h/ml, e per tamsulosina fra 97,1 ng.h/ml e 222 ng.h/ml. La biodisponibilità assoluta di solifenacina è circa il 90%, mentre per tamsulosina si stima sia assorbito dal 70% al 79%.

È stato effettuato uno studio a dosi singole in condizioni a digiuno, dopo una colazione ipolipidica ed ipocalorica e dopo una colazione iperlipidica ed ipercalorica. Dopo una colazione iperlipidica ed ipercalorica, è stato osservato rispetto alla condizione a digiuno, per tamsulosina contenuta in solifenacina succinato/tamsulosina cloridrato, un aumento della C_{max} del 54% mentre l'AUC aumenta del 33%. Una colazione ipolipidica ed ipocalorica non influenza la farmacocinetica di tamsulosina.

La farmacocinetica di solifenacina non è stata influenzata né dalla colazione ipolipidica e ipocalorica, né da quella iperlipidica ed ipercalorica.

La co-somministrazione di solifenacina e tamsulosina OCAS ha portato ad un aumento di 1,19-volte della C_{max} e di 1,24 volte dell'AUC di tamsulosina se comparato all'AUC di tamsulosina OCAS compresse somministrate singolarmente. Non ci sono informazioni sull'effetto di tamsulosina sulla farmacocinetica di solifenacina.

Eliminazione

Dopo una singola somministrazione di solifenacina succinato/tamsulosina cloridrato, l'emivita di solifenacina è compresa fra 49,5 ore e 53,0 ore e fra 12,8 ore e 14,0 ore per tamsulosina.

Dosi multiple di verapamil 240 mg q.d. co-somministrate con solifenacina succinato/tamsulosina cloridrato portano ad un aumento del 60% della C_{max} e del 63% dell'AUC di solifenacina, mentre per tamsulosina la C_{max} aumenta del 115% e l'AUC del 122%. Le modifiche della C_{max} e dell'AUC sono state considerate non clinicamente rilevanti.

L'analisi farmacocinetica dello studio di fase 3 sulle popolazioni ha mostrato che la variabilità intra-individuale nella farmacocinetica della tamsulosina era correlata a differenze nell'età, nell'altezza e alla concentrazione plasmatica di α_1 - glicoproteina acida. L'aumento dell'età e della α_1 -glicoproteina acida era associato con un aumento dell'AUC, mentre un aumento dell'altezza era associato con una diminuzione dell'AUC. Gli stessi fattori hanno portato agli stessi effetti sulla farmacocinetica della solifenacina. Inoltre, un aumento della gamma-glutamyl-transpeptidasi è stato associato con valori più alti di AUC. Queste modifiche nell'AUC non sono considerate clinicamente rilevanti.

Informazioni derivanti dai singoli principi attivi usati come prodotti separati completano il profilo farmacocinetico di solifenacina succinato/tamsulosina cloridrato:

Solifenacina

Assorbimento

Per solifenacina compresse, la t_{max} è indipendente dalla dose e viene raggiunta entro 3 - 8 ore dopo somministrazione multipla. La C_{max} e l'AUC aumentano in proporzione alla dose tra 5 e 40 mg. La biodisponibilità assoluta è pari a circa il 90%.

Distribuzione

Il volume di distribuzione apparente della solifenacina in seguito a somministrazione per via endovenosa è pari a circa 600 litri. Circa il 98% di solifenacina è legato a proteine plasmatiche, principalmente alla α_1 -glicoproteina acida.

Biotransformazione

Solifenacina ha un basso effetto di primo passaggio, essendo metabolizzata lentamente. La solifenacina viene ampiamente metabolizzata dal fegato, principalmente dal citocromo CYP3A4. Tuttavia esistono vie metaboliche alternative, che possono contribuire al metabolismo della solifenacina. La clearance sistemica della solifenacina è pari a circa 9,5 l/h. Dopo somministrazione orale, nel plasma sono stati identificati, oltre alla solifenacina, un metabolita farmacologicamente attivo (4*R*-idrossi solifenacina) e tre metaboliti inattivi della solifenacina (*N*-glucuronide, *N*-ossido e 4*R*-idrossi-*N*-ossido).

Eliminazione

Dopo una singola somministrazione di 10 mg di solifenacina [marcata ^{14}C], è stata rilevata la presenza di radioattività per circa il 70% nell'urina e per il 23% nelle feci nei 26 giorni seguenti. Nell'urina circa l'11% della radioattività viene recuperata come sostanza attiva immodificata; circa il 18% come metabolita *N*-ossido, il 9% come metabolita 4*R*-idrossi-*N*-ossido e l'8% come metabolita 4*R*-idrossi (metabolita attivo).

Tamsulosina

Assorbimento

Per tamsulosina OCAS, la t_{max} viene raggiunta dopo 4 - 6 ore con dosi multiple di 0,4 mg/die. La C_{max} e l'AUC aumentano in proporzione alla dose tra 0,4 and 1,2 mg. La biodisponibilità assoluta è pari a circa 57%.

Distribuzione

Il volume di distribuzione di tamsulosina in seguito a somministrazione endovenosa è circa 16 l. Circa il 99% di tamsulosina è legato a proteine plasmatiche, principalmente alla α_1 -glicoproteina acida.

Biotransformazione

Tamsulosina ha un basso effetto di primo passaggio, essendo metabolizzata lentamente. La tamsulosina viene ampiamente metabolizzata dal fegato, principalmente dal citocromo CYP3A4 e CYP2D6. La clearance sistemica di tamsulosina è pari a circa 2,9 l/h. Tamsulosina è presente nel plasma soprattutto sotto forma di principio attivo immodificato. Nessuno dei metaboliti è più attivo del farmaco originale.

Eliminazione

Dopo una singola somministrazione di 0,2 mg di tamsulosina [marcata ^{14}C], è stata rilevata la presenza di radioattività per circa il 76% nell'urina e per il 21% nelle feci nella settimana seguente. Nell'urina circa il 9% della radioattività viene recuperata come tamsulosina immodificata, circa il 16% come solfato della tamsulosina *o*-deetilata e l'8% come metabolita acido *o*-etossifenossi acetico.

Caratteristiche in specifici gruppi di pazienti

Anziani

Negli studi clinici di farmacologia e biofarmaceutica, l'età dei soggetti varia fra 19 e 79 anni. Dopo somministrazione di solifenacina succinato/tamsulosina cloridrato i massimi valori di esposizione media sono stati trovati negli anziani, anche se c'era una sovrapposizione quasi completa dei valori trovati nei soggetti più giovani. Questi dati sono stati confermati dall'analisi farmacocinetica sulle popolazioni degli studi di fase 2 e 3. Solifenacina succinato/tamsulosina cloridrato può essere usato nei pazienti anziani.

Compromissione renale

Solifenacina succinato/tamsulosina cloridrato può essere utilizzato in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata, ma deve essere usato con cautela nei pazienti che hanno una compromissione renale grave. La farmacocinetica di solifenacina succinato/tamsulosina cloridrato non è stata studiata in pazienti con compromissione renale.

I seguenti dati riflettono le informazioni disponibili sui singoli principi attivi riguardo la compromissione renale.

Documento reso disponibile da AIFA il 02/06/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Solifenacina

La AUC e la C_{max} della solifenacina nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata non differiscono in modo significativo dalla AUC e dalla C_{max} rilevate nei volontari sani. Nei pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina ≤ 30 ml/min) l'esposizione alla solifenacina è risultata superiore in misura significativa rispetto ai controlli, con aumenti della C_{max} circa del 30%, della AUC oltre il 100% e del $t_{1/2}$ oltre il 60%. Tra la clearance della creatinina e la clearance della solifenacina è stata rilevata una correlazione statisticamente significativa.

Nei pazienti in emodialisi la farmacocinetica non è stata studiata.

Tamsulosina

La farmacocinetica di tamsulosina è stata comparata in 6 soggetti con compromissione renale da lieve a moderata ($30 \leq CrCl < 70$ ml/min/1,73 m²) o grave (< 30 ml/min/1,73 m²) e 6 soggetti sani ($CrCl > 90$ ml/min/1,73 m²). Mentre si è osservato un cambio della concentrazione plasmatica totale della tamsulosina come risultato di un legame alterato alla α_1 - glicoproteina acida, la concentrazione della tamsulosina cloridrato libera (attiva), come anche la clearance intrinseca, rimaneva relativamente costante. Pazienti con patologia renale in fase avanzata ($CrCl < 10$ ml/min/1,73 m²) non sono stati studiati.

Compromissione epatica

Solifenacina succinato/tamsulosina cloridrato può essere utilizzato in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata, ma è controindicato nei pazienti con grave compromissione epatica.

La farmacocinetica di solifenacina succinato/tamsulosina cloridrato non è stata studiata in pazienti con compromissione epatica. I seguenti dati riflettono le informazioni disponibili sui singoli principi attivi riguardo la compromissione epatica.

Solifenacina

Nei pazienti con compromissione epatica moderata (valori di Child-Pugh da 7 a 9) non si sono rilevate variazioni della C_{max} , mentre la AUC è aumentata del 60% e il $t_{1/2}$ è raddoppiato. La farmacocinetica della solifenacina nei pazienti con compromissione epatica grave non è stata studiata.

Tamsulosina

La farmacocinetica di tamsulosina è stata comparata in 8 soggetti con moderata compromissione epatica (valori di Child-Pugh da 7 a 9) e 8 soggetti sani. Mentre si è osservato un cambiamento della concentrazione plasmatica totale della tamsulosina come risultato di un legame alterato alla α_1 - glicoproteina acida, la concentrazione della tamsulosina libera (attiva) non cambiava in maniera significativa, con solo un modesto cambiamento (32%) della clearance intrinseca della tamsulosina libera. Tamsulosina non è stata studiata in pazienti con grave compromissione epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi preclinici su solifenacina succinato/tamsulosina cloridrato. Solifenacina e tamsulosina sono stati largamente valutati individualmente con studi di tossicità animale e quanto riscontrato è in conformità con quanto noto sull'azione farmacologica. I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, fertilità, sviluppo embrio-fetale, genotossicità, potenziale cancerogeno, e non rilevano rischi di potenziamento o di sinergia degli eventi avversi se solifenacina e tamsulosina sono utilizzati in combinazione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Strato di tamsulosina – strato a rilascio modificato

Cellulosa microcristallina
Macrogol ad alta massa molecolare
Macrogol
Silice colloidale anidra

Documento reso disponibile da AIFA il 02/06/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Magnesio stearato

Strato di Solifenacina - Strato a rilascio immediato

Calcio idrogeno fosfato

Cellulosa microcristallina silicizzata

Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione

Magnesio stearato

Film-rivestimento

Ipromellosa

Macrogol

Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

27 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PA/alluminio/PVC/alluminio in scatola di cartone contenente 10, 30, 60 o 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ecupharma S.r.l. – Via Mazzini, 20 – 20123 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

049643012 - "6 MG/0,4 MG COMPRESSE A RILASCIO MODIFICATO" 10 COMPRESSE IN BLISTER PA/AL/PVC/AL

049643024 - "6 MG/0,4 MG COMPRESSE A RILASCIO MODIFICATO" 30 COMPRESSE IN BLISTER PA/AL/PVC/AL

049643036 - "6 MG/0,4 MG COMPRESSE A RILASCIO MODIFICATO" 60 COMPRESSE IN BLISTER PA/AL/PVC/AL

049643048 - "6 MG/0,4 MG COMPRESSE A RILASCIO MODIFICATO" 100 COMPRESSE IN BLISTER PA/AL/PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Documento reso disponibile da AIFA il 02/06/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).